

Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon*

F. MELANI, J. ŁAWECKI**, K. M. BARTELT und E. F. PFEIFFER***

Abteilung für Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechsel des Zentrums für Innere Medizin der Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Hochschule Ulm/Donau

Eingegangen am 3. Januar 1967

Immunologically measurable insulin (IMI) in normal, obese and obese, diabetic subjects after intravenous administration of glucose, tolbutamide and glucagon.

Summary. Serum insulin levels (immunologically measurable insulin, IMI) in normal, obese and obese, diabetic subjects were determined following injection of glucose (0.33 g/kg), tolbutamide (1 g) and glucagon (1 mg). — In normal non-obese subjects an immediate (after one minute) increase of serum insulin levels was observed following the injection of glucose, tolbutamide or glucagon. 15 minutes after injection, the IMI-values were within the normal range. Obese subjects also react with an immediate increase of serum insulin levels following injection of glucose, tolbutamide or glucagon; however, the IMI-values were significantly higher than in normal subjects. Furthermore, in obese patients with slight diabetes, the IMI-levels after glucose or tolbutamide were definitely lower than those observed in normal non-obese subjects, although the levels following glucagon were of the same magnitude. — Apparently the increase of endogenous insulin in obese non-diabetic-patients after administration of glucose does not influence the glucose assimilation coefficient, K. Hyperinsulinism appears to be associated with obesity rather than with diabetes.

Taux d'insuline immunoréactive chez des sujets métaboliquement normaux, chez des obèses ou des obèses diabétiques, après l'administration intraveineuse de glucose, de tolbutamide et de glucagon.

Résumé. Nous avons mesuré les taux d'insuline sérique immunoréactive chez des personnes métaboliquement normales, chez des obèses non diabétiques, et chez des obèses diabétiques, après l'administration intraveineuse de glucose (0.33 g/kg), de tolbutamide (1 g) et de glucagon (1 mg). Les taux d'insuline immunoréactive augmentent dès les premières minutes qui suivent l'injection de glucose, de tolbutamide, ou de glucagon chez les sujets normaux. Ils rejoignent les valeurs normales à partir de la 15ème minute. Les taux d'insuline immunoréactive chez les obèses non diabétiques réagissent avec la même rapidité que chez les sujets normaux à ces mêmes

stimulations. L'augmentation se produit durant les premières minutes, mais les taux absolus atteints sont significativement plus élevés. Chez les personnes à la fois obèses et diabétiques, par contre, les taux d'insuline immunoréactive se sont avérés considérablement plus bas que chez les personnes normales après stimulation avec glucose ou tolbutamide, mais parfaitement normaux après stimulation par le glucagon. — Nous n'avons pas pu démontrer l'existence d'une corrélation entre le coefficient d'assimilation glucidique K et les taux d'insuline immunoréactive sérique après l'administration de glucose chez les personnes obèses. Il semblerait donc bien que l'hyperinsulinisme caractérise davantage l'obésité que le diabète.

Zusammenfassung. Bei Stoffwechselgesunden, Übergewichtigen und übergewichtigen Altersdiabetikern wurde das immunologisch meßbare Insulin (IMI) nach intravenöser Glucose (0.33 g/kg), Tolbutamid (1 g) und Glucagonbelastung (1 mg) bestimmt. — Bei Stoffwechselgesunden steigen die IMI-Werte schon in den ersten Minuten nach der Glucose-, Tolbutamid- bzw. Glucagonbelastung an. Von der 15. Minute ab liegen die IMI-Werte wieder im Bereich der Norm. Die Übergewichtigen reagieren auf die Glucose-, Tolbutamid- und Glucagon-Stimulation so prompt wie die Normalgewichtigen; der Anstieg erfolgt in den ersten Minuten, die Werte liegen jedoch signifikant höher. Bei Übergewichtigen mit manifestem Diabetes liegen die IMI-Werte nach Glucose- und Tolbutamidbelastung wesentlich niedriger, nach Glucagon jedoch im Bereich der Stoffwechselgesunden mit normalem Körpergewicht. — Zwischen dem Koeffizienten K der Glucoseassimilation und dem Seruminsulin nach der Glucosebelastung konnte bei Übergewichtigen keine Korrelation gefunden werden. Damit ist der Hyperinsulinismus mehr als Charakteristikum der Fettsucht als des Diabetes mellitus anzusehen.

Key-words: Immunologically measurable insulin (IMI), serum insulin levels; normal, obese, obese diabetic subjects; glucose, tolbutamide, glucagon intravenously.

1959 und 1960 haben PFEIFFER et al. [13, 14] berichtet, daß bei Altersdiabetikern nach oraler Gabe von 2×50 g Glucose der bei Stoffwechselgesunden gewohnte Anstieg der Insulinaktivitäten (ILA) entweder ganz ausbleiben oder nur in wesentlich gerin-

gerem Ausmaß nachweisbar sein kann. Mit immunologischer Messung des Plasmainsulins fanden YALOW und BERSON [20] 1960, daß nach oraler Gabe von 100 g Glucose das immunologisch meßbare Insulin im Plasma bei Altersdiabetikern stärker ansteigt als bei Stoffwechselgesunden. Nach diesen Autoren ist der Anstieg bei Diabetikern jedoch verzögert. KARAM et al. [7, 8], RABINOWITZ et al. [15] und GRODSKY et al. [5] beobachteten auch erhöhte Nüchtern-Insulinwerte (IMI) bei Adipösen ohne Diabetes mellitus. KARAM et al. [8] konnten ferner bei Patienten mit Übergewicht sowohl nach oraler Gabe von 100 g Glucose als

* Nach einem Vortrag, gehalten auf dem II. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie in Aarhus, 6.–8. Juli 1966.

** Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung 1966.

*** Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg.

auch nach intravenöser Gabe von 0.5 g/kg Körpergewicht einen stark erhöhten und verzögerten Anstieg von Blutinsulin feststellen. Nach ihrer und GRODSKY's Meinung [5, 7] ist dieser verstärkte und verzögerte Anstieg von Insulin nach Glucose jedoch nicht typisch für die Altersdiabetiker, sondern für die Fettsüchtigen und für fett-süchtige Diabetiker.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse einer Untersuchung über das Verhalten des immunologisch meßbaren Insulins (IMI) bei Stoffwechselgesunden, Adipösen und übergewichtigen Altersdiabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose (0.33 g/kg Körpergewicht nach CONARD [1]), Tolbutamid (1 g) und Glucagon (1 mg).

Untersuchungsmethoden

Das immunologisch meßbare Insulin (IMI) im Serum wurde mit der an anderer Stelle beschriebenen Methode gemessen [10]. Zur Trennung von freiem und gebundenem Insulin-Jod¹³¹ haben wir Amberlite CG 400 I verwendet [10, 11]. Für die Aufstellung von Eichkurven, für die Immunisierung der Meerschweinchen und für die Markierung mit Jod¹³¹ (nach der Methode von GREENWOOD et al. [3], gereinigt in Sephadex G-75 [11, 12]) haben wir Menscheninsulin (23.5–25 E/mg NOVO, Kopenhagen) verwendet. Der Blutzucker wurde mit dem Auto-Analyzer unter Verwendung von Anilin-Eisessig bestimmt.

Die Glucose wurde in einer Konzentration von 0.33 g/kg Körpergewicht (wie bei der Berechnung des Glucoseassimilations-Koeffizienten K nach CONARD [1]) in zwei Minuten mit konstanter Geschwindigkeit injiziert. 1 g Tolbutamid (Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt a.M.) und 1 mg Glucagon (Lilly Company Indianapolis) wurden in einer Minute injiziert. Das Blut zur Insulin- und Blutzuckerbestimmung wurde vor der Infusion, sowie 1, 2, 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Glucose- bzw. Tolbutamid- oder Glucagon-Injektion entnommen. Das gewonnene Serum wurde bei -20°C aufbewahrt. Während der Belastungen und Blutentnahmen lagen die Probanden im Bett. Die Injektionen wurden in die Cubitalvene des einen Armes gegeben, die Blutentnahmen erfolgten am anderen Arm, wobei die Kanüle zwischen den einzelnen Entnahmen durch Kochsalzinfusion offengehalten wurde. Die Probanden waren vor der Untersuchung 12–14 Stunden lang nüchtern. Alle „normalen“ Übergewichtigen befanden sich in stationärer Behandlung. Sie hatten keinen erhöhten Nüchternblutzucker und keine Glucosurie. Patienten mit Verdacht auf latenten Diabetes mellitus wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die untersuchten übergewichtigen Altersdiabetiker, deren Krankheitsdauer zwischen einem und fünf Jahren lag, standen in alleiniger diätetischer Behandlung unserer Ambulanz für Diabetes und Innere Sekretion in Frankfurt am Main.

Ergebnisse

In einer ersten Serie erfolgten Insulinbestimmungen 15, 30 und 45 Minuten nach intravenöser Glucosebelastung (0.33 g/kg Körpergewicht) bei 49 Adipösen und 42 Stoffwechselgesunden. In Abbildung 1 sind die

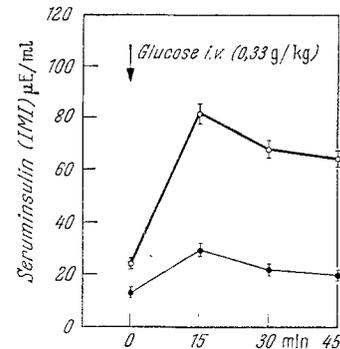


Fig. 1. Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Normalgewichtigen und Übergewichtigen nach intravenöser Glucosebelastung (0.33 g/kg Körpergewicht); ●—● 42 Normalgewichtige ($k=1.96 \pm 0.32$); ○—○ 49 Übergewichtige ($k=1.42 \pm 0.36$) \pm SEM

Mittelwerte von Seruminsulin (IMI) der Übergewichtigen vor und nach intravenöser Glucosebelastung den entsprechenden Werten der Normalgewichtigen gegenübergestellt. Bei Normalpersonen ist der Anstieg von Seruminsulin nach der Glucosebelastung sehr gering und war nur bei 15 Minuten statistisch signifikant ($p < 0.05$). Bei Übergewichtigen liegen die Nüchterninsulinwerte höher als bei Normalpersonen, die Differenz ist jedoch nicht signifikant. Die IMI-Kurve nach der Glucosebelastung zeigt dagegen bei diesen Patienten einen ganz anderen Verlauf: der Anstieg von IMI ist schon nach 15 Minuten wesentlich stärker. Auch 45 Minuten nach der Glucosegabe liegen die IMI-Werte signifikant höher als bei Normalpersonen.

Der Unterschied von Seruminsulin zwischen den Normal- und den Übergewichtigen ist, wie die Abbildung 1 zeigt, während des gesamten Untersuchungszeitraumes statistisch signifikant (nach 15 Minuten $p = < 0.025$, nach 30 Minuten $p = < 0.025$, nach 45 Minuten $p = < 0.01$). Zwischen den Patienten (Normalpersonen und Fettsüchtigen) mit positiver Familienanamnese für Diabetes mellitus und den Patienten mit negativer Familienanamnese fanden wir keine sichere statistische Differenz, d.h. keinen Unterschied zwischen den sogenannten potentiellen Diabetikern und den Stoffwechselgesunden, oder den potentiellen Diabetikern mit Fettsucht und den nur Fettsüchtigen.

Wenn wir den Insulinspiegel in den ersten Minuten nach der intravenösen Gabe verfolgen, erhalten wir zwischen den Normalpersonen und den Fettsüchtigen eine noch größere Differenz. Die Ergebnisse sind in der Abb. 2 dargestellt. Die Insulinkonzentrationen steigen bei Normalpersonen nach den ersten Minuten

ungefähr auf das 6- bis 10fache der Ausgangswerte. Größer ist aber der Anstieg bei Fettsüchtigen, die genauso prompt reagieren wie die Normalgewichtigen. Bei übergewichtigen Altersdiabetikern (Abb. 2) ist der Anstieg geringer, sogar kleiner als bei Normalpersonen. Bei der intravenösen Glucosegabe von 0.33 g/kg erhielten die Fettsüchtigen mehr Glucose als die Normalgewichtigen, manchmal die doppelte Menge. Trotzdem ist die Differenz des Insulinspiegels nicht nur von der Dosis abhängig. Abbildung 3 zeigt einen

Bei Diabetikern mit Übergewicht liegen die Werte dagegen deutlich niedriger als bei Normalen. Sie bleiben bei vielen Patienten während des gesamten Untersuchungszeitraums unverändert.

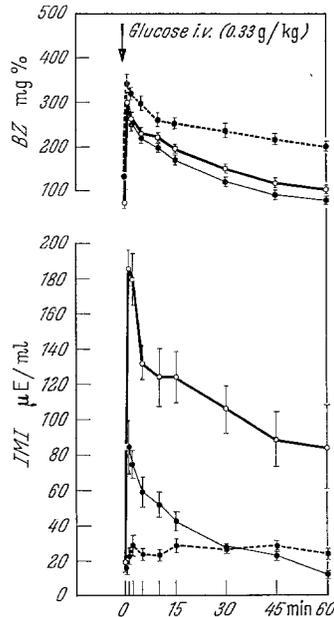


Fig. 2. Blutzuckerwerte und immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Normalgewichtigen, Übergewichtigen und übergewichtigen Altersdiabetikern nach intravenöser Glucosebelastung (0.33 g/kg Körpergewicht) Glucoseassimilation-Koeffizient K bei Übergewichtigen: 1,61 – 1,90 – 1,76 – 1,46 – 1,61 – 2,17 – 1,68 – 1,46; ●—● 7 Normalgewichtige ○—○ 8 Übergewichtige ●—● 10 Übergew. Diabetiker ± SEM

Fettsüchtigen, bei dem die injizierte Glucosemenge nicht dem realen, sondern dem idealen Gewicht entspricht. D.h. der Patient, der 158 kg wiegt und 1.85 m groß ist, hat im Vergleich zu einem normalgewichtigen Patienten etwa die halbe Glucosemenge erhalten. Trotz der kleineren Glucosemenge hat der Übergewichtige bei gleichem K -Wert einen fast doppelt so hohen Insulinspiegel wie der Patient mit Normalgewicht.

Auch nach Tolbutamid (1 g i.v.) ist der Anstieg von Insulin bei Fettsüchtigen gegenüber den Normalpersonen signifikant stärker (Abb. 4). In beiden Gruppen — Norm- und Übergewichtige — steigen wie nach Glucosebelastung die Insulinwerte schon während der ersten Minute nach Tolbutamid an. Während bei Stoffwechselgesunden die Insulinwerte von der 15. Minute an wieder im Bereich der Norm liegen, bleiben sie bei Übergewichtigen oft noch erhöht.

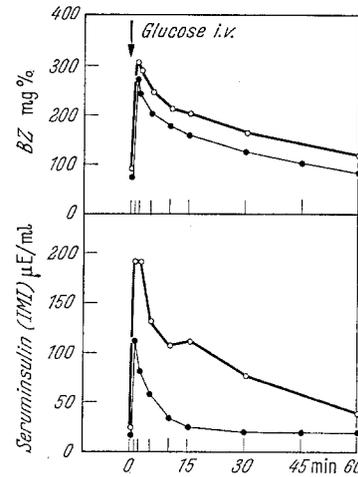


Fig. 3. Blutzuckerwerte und immunologisch meßbares Insulin (IMI) nach intravenöser Glucosebelastung bei einem Normalgewichtigen (0.33 g Glucose/kg Körpergewicht) und bei einem Übergewichtigen (0.18 g/kg Körpergewicht); ●—● 0.33 g/kg (Normalgew.) ○—○ 0.18 g/kg (Übergew.)

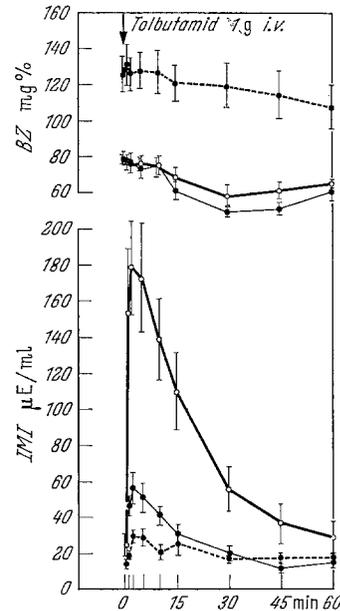


Fig. 4. Blutzuckerwerte und immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Normalgewichtigen, Übergewichtigen und übergewichtigen Altersdiabetikern nach intravenöser Gabe von 1 g Tolbutamid. Glucoseassimilation-Koeffizient K bei Übergewichtigen: 2,17 – 1,61 – 1,68 – 1,46; ●—● Normalgewichtige (6) ○—○ Übergewichtige (5) ●—● Übergewichtige Diabetiker (9) ± SEM

Eine vermehrte Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas wurde bei Übergewichtigen auch mit intravenöser Gabe von Glucagon nachgewiesen. Sowohl bei

Normalpersonen als auch bei Übergewichtigen und Diabetikern steigt das Seruminsulin nach 1 mg Glucagon schon in der ersten Minute an (Abb. 5) und der Gipfel von IMI erscheint früher als der Blutzuckergipfel. Auch nach Glucagon reagieren die Fettsüchtigen prompt und die IMI-Werte liegen signifikant höher als bei Stoffwechselgesunden, während die Blutzuckerwerte beider Gruppen praktisch die gleichen sind.

Es fällt auf, daß die IMI-Anstiege im Blute der auf Glucose und Tolbutamid nur subnormal reagierenden Altersdiabetiker nach Glucagon Ausmaße wie bei Normalen erreichen.

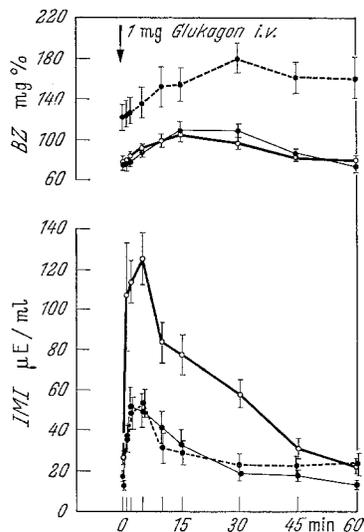


Fig. 5. Blutzuckerwerte und immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Normalgewichtigen, Übergewichtigen und übergewichtigen Altersdiabetikern nach intravenöser Gabe von 1 mg Glucagon. Glucoseassimilation-Koeffizient K bei Übergewichtigen: 2,17 – 1,76 – 1,61 – 1,68 – 1,46
 ● — ● 6 Normalgewichtige ○ — ○ 5 Übergewichtige
 ● — ● 5 Übergew. Diabetiker ± SEM

Diskussion und Schlußfolgerungen

Bei Stoffwechselgesunden erfolgt der Anstieg von IMI im Serum nach intravenöser Glucosebelastung (0,33 g/kg Körpergewicht nach CONARD [1] für die Bestimmung des Glucoseassimilations-Koeffizienten K) in den ersten Minuten, in Übereinstimmung mit SOELDNER et al. [17]. Nach 15 Minuten liegen die Insulinwerte wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Ein ähnliches Verhalten haben wir auch nach Tolbutamid (1 g i.v.) und nach Glucagon (1 mg i.v.) beobachtet. Nach Glucagon erfolgt der Insulinanstieg deutlich früher als der Blutzuckergipfel, wie SAMOLS et al. [16] zum ersten Mal nachgewiesen haben. Nach SALMOLS et al. und CROCKFORD et al. [2] stimuliert das Glucagon direkt die Insulinsekretion aus den beta-Zellen des Pankreas. Dies wurde von VECCHIO et al. [19] in vitro an isoliertem foetalem und in der Gewebekultur gehaltenem Pankreasgewebe bestätigt.

Bei übergewichtigen Patienten fanden wir sowohl nach Glucose als auch nach Tolbutamid und Glucagon während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine vermehrte Insulinsekretion. Auch bei den Übergewichtigen erfolgt der Anstieg des IMI schon in den ersten Minuten. Diese Patienten reagieren auf die Glucose-, Tolbutamid- und Glucagonstimulierung so prompt wie die Stoffwechselgesunden, nur ist der Seruminsulinspiegel signifikant höher. Der Hyperinsulinismus auch bei Übergewichtigen mit normaler Glucoseassimilation läßt vermuten, daß bei diesen Patienten keine Korrelation zwischen Seruminsulin nach Glucosebelastung und dem Koeffizienten K besteht. Diese vermehrte Insulinsekretion bei Übergewichtigen nach der Glucosebelastung scheint den Koeffizienten K nicht zu beeinflussen. Nach KOSAKA et al. [9] hat das Insulin, das während der Glucosebelastung aus dem Pankreas freigesetzt wird, keinen Einfluß auf die Glucoseassimilation. Diese Autoren konnten bei pankreatektomierten Hunden kurz nach der Entfernung des Pankreas, als die Blutzuckerwerte noch im Normbereich lagen, keine Verminderung des Koeffizienten K nachweisen. Dieses unwahrscheinlich anmutende Resultat wartet auf seine Bestätigung.

Die Gruppe von Übergewichtigen in der Abb. 1 ist nicht homogen. Die Patienten unterscheiden sich durch Alter, Gewicht (+16 bis +119% vom Sollgewicht), dem Koeffizienten K und durch die Familienanamnese für Diabetes mellitus. Keiner von diesen Faktoren aber scheint allein einen sicheren Einfluß auf die IMI-Werte zu haben. Zwischen den Übergewichtigen mit einem Koeffizienten K über 1,70 und denen mit einem K unter 1,70 haben wir keine sichere statistische Differenz nachweisen können.

Auch eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus scheint — in Übereinstimmung mit anderen Autoren [5, 18] — keinen sicheren Einfluß zu haben. Die Übergewichtigen mit positiver Familienanamnese zeigten nach der Glucosebelastung durchschnittlich niedrigere Insulinwerte, dieser Unterschied wurde jedoch nicht statistisch gesichert. Auch einige Patienten mit starkem Übergewicht, die mit großer Wahrscheinlichkeit einen latenten Diabetes hatten (in der Arbeit nicht aufgeführt), zeigten während der Glucose-, Tolbutamid- oder Glucagonbelastung im Vergleich mit Übergewichtigen ohne Diabetes latens niedrigere IMI-Werte. Noch geringer ist der Anstieg von Insulin bei übergewichtigen Patienten mit manifestem und langdauerndem, wenn auch nur diätetisch regulierbarem Diabetes mellitus.

Der gegenüber den Übergewichtigen geringe Anstieg von IMI nach Glucose-, Tolbutamid- und Glucagonbelastung bei adipösen Altersdiabetikern läßt vermuten, daß beim Auftreten und während der Dauer der Zuckerkrankheit die Insulinreserven des Pankreas kleiner sind als im Stadium der reinen Fettsucht. In Übereinstimmung mit DAWEKE et al. [3], GRODSKY et al. [5], KARAM et al. [7], JAHNKE et al. [6] ist der Hyperinsulinismus somit mehr als Charakteristikum

der Fettsucht anzusehen als des Altersdiabetes mit Fettsucht. Offensichtlich wird auch bei Übergewichtigen die diabetische Stoffwechselstörung erst dann manifest, wenn die pankreatischen Insulinreserven auch auf Sulfonylharnstoffe nicht mehr mit der Ausschüttung erhöhter und normaler Insulinquantitäten reagieren können. Die nach Glucagon wieder normalen IMI-Anstiege der gleichen übergewichtigen Altersdiabetiker bleiben vorerst ungeklärt.

Literatur

- [1] CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. Acta med. belg. Ed. Bruxelles, 1955.
- [2] CROCKFORD, P.M., D. PORTE, F.C. WOOD and R.H. WILLIAMS: Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose and free fatty acids in man. *Metabolism* **15**, 111—122 (1966).
- [3] DAWEKE, H., H. VAN LANDEGHEM, W. WINKELMANN und I. BACH: Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Altersdiabetes. *Klin. Wschr.* **43**, 190—196 (1965).
- [4] GREENWOOD, F.C., W.M. HUNTER and J.S. GLOVER: The preparation of ¹³¹I-labelled Human Growth Hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* **89**, 114—123 (1963).
- [5] GRODSKY, G.M., J.H. KARAM, F.Ch. PAVLATOS and P.H. FORSHAM: Serum-insulin response to glucose in prediabetic subjects. *Lancet* **1965** I, 290—291.
- [6] JAHNKE, K., H. DAWEKE und W. SCHILLING: Der potentielle Diabetes. 2. Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Wiesbaden, 21.—23. April 1966.
- [7] KARAM, J.H., G.M. GRODSKY, F.Ch. PAVLATOS and P.H. FORSHAM: Critical factors in excessive serum-insulin response to glucose. *Lancet* **1965** I, 286—289.
- [8] — — and P.H. FORSHAM: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* **12**, 197—204 (1963).
- [9] KOSAKA, K., Y. MIZUNO, Y. OGATA and N. KUZUYA: Studies of glucose metabolism immediately following total pancreatectomy. *Diabetes* **15**, 179—182 (1966).
- [10] MEADE, R.C., and H.M. KLITGAARD: A simplified method for immuno-assay of human serum insulin. *J. Nuclear. Med.* **3**, 407—416 (1962).
- [11] MELANI, F., H. DITSCHUNEIT, K.M. BARTELT, H. FRIEDRICH und E.F. PFEIFFER: Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. *Klin. Wschr.* **43**, 1000—1007 (1965).
- [12] —, K.M. BARTELT, R. CONRADS und E.F. PFEIFFER: Die Jod ¹³¹-Markierung von Insulin, ACTH und STH mit hoher spezifischer Aktivität zur Anwendung in der radioimmunologischen Methode. *Zschr. klin. Chemie* **4**, 189—195 (1966).
- [13] PFEIFFER, E.F., M. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT und CHANG-SU AHN: Tierexperimentelle und klinische Studien zur Insulinsekretion. 6. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Kiel, 28.—30. April 1959.
- [14] —, H. DITSCHUNEIT und R. ZIEGLER: Untersuchungen zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes: Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechself gesunden und des Altersdiabetikers. 7. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Homburg, 21.—23. April 1960, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961, 206.
- [15] RABINOWITZ, D., and K.L. ZIEGLER: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adoptive hyperinsulinism. *J. clin. Invest.* **41**, 2173—2181 (1962).
- [16] SAMOLS, E., G. MARRI and V. MARKS: Promotion of insulin secretion by Glucagon. *Lancet* **1965** II, 415.
- [17] SOELDNER, J.S., and D. SLONE: Critical variables in the radioimmunoassay of serum insulin using the double antibody technic. *Diabetes* **14**, 771—779 (1965).
- [18] VAGUE, Ph.: L'insulinémie dans le diabète et les obésités. Marseille, Imprim. Gén. de Provence, 1966.
- [19] VECCHIO, D., A. LUYCKA, G.R. ZAHND and A.E. RENOLD: Insulin release induced by Glucagon in organic cultures of fetal rat pancreas. *Metabolism* **15**, 577—581 (1966).
- [20] YALOW, R.S., and S.A. BERSON: Immuno-assay of endogenous plasma insulin in man. *J. clin. Invest.* **39**, 1157—1175 (1960).

Dr. F. MELANI
Med.-Naturwissenschaftliche Hochschule
79 Ulm/Donau